[Aus dem Hygienischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Professor Dr. R. Doerr).]

Zur Spezifität der Anaphylaxie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Helene Roesli
aus Rüti (Zürich)

Jena
Gustav Fischer
1929

[Aus dem Hygienischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Professor Dr. R. Doerr).]

Zur Spezifität der Anaphylaxie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Helene Roesli
aus Rüti (Zürich)

Jena
Gustav Fischer
1929

Genehmigt von der Medizinischen Fakultät auf Antrag von
Prof. Dr. R. Doerr.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus dem
Centralblatt f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten.
I. Abteilung. Originale.
1929. Bd. 112. S. 151.
Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Im allgemeinen herrscht die Auffassung, daß die Anaphylaxie als pathogene Auswirkung einer Antigen-Antikörper-Reaktion jenen Grad von Spezifität besitzen muß und tatsächlich besitzt, der allen derartigen Reaktionen bei der Beobachtung im Reagenzglase zukommt. Daß diese Ansicht richtig ist, ergibt sich ja aus der Tatsache, daß man mit Hilfe des anaphylaktischen Versuches die Serumproteine von Ratte und Maus (R. Otto und E. Cronheim) oder die Antigene humaner und boviner Tuberkelbazillen (Cl. Schilling und H. Hackenthal) voneinander unterscheiden kann, obwohl gerade diese beiden Fälle zu den schwierigsten Aufgaben serologischer Differenzierung gehören.

M. Arthus hat aber 1909 die Behauptung aufgestellt und sie bis heute aufrecht erhalten, daß zwar die Anaphylaxie des Hundes und des Meerschweinchens, nicht aber die des Kaninchens spezifisch sei. Als experimentelle Belege werden in dem neueren Werke „De l'anaphylaxie à l'immunité" (Paris 1921) drei Kategorien von Beobachtungen angeführt, deren Charaktere sich in folgender Form präzisieren lassen:

1) Man kann Kaninchen mit einem beliebigen Eiweißantigen x sensibilisieren und durch intravenöse Reinjektion mit einem anderen Eiweißantigen y einen anaphylaktischen Schock (gekennzeichnet durch starken Abfall des arteriellen Blutdruckes, Herabsetzung der Blutgerinnbarkeit, beschleunigte Respiration, Abgang von Fäzes) hervorrufen. So reagierte z. B. ein Kaninchen, welches durch 7 Subkutaninjektionen von Hühnereiereiweiß aktiv präpariert worden war, auf die intravenöse Einspritzung von 4 ccm Pferdeserum in der beschriebenen Weise.

2) Kaninchen, die mit einem Antigen x vorbehandelt werden, reagieren auf die subkutane Injektion eines Antigens y mit den Zeichen der lokalen Anaphylaxie (entzündliches, eventuell in Gangrän übergehendes Oedem).

3) Sowohl der Schock wie die lokale Anaphylaxie können auftreten, wenn man Kaninchen mit einem Nichtantigen sensibilisiert und die Erfolgsinjektion mit einem Antigen ausführt oder umgekehrt. Beispiele: Ein durch 4 subkutane Injektionen von je 10 ccm zehnprozentiger Gelatine präpariertes Kaninchen reagierte 14 Tage nach der letzten Gelatineeinspritzung auf subkutane Erfolgsinjektionen von Pferdeserum mit intensivem, entzündlichem, persistierendem Oedem, das an geeigneten Stellen (Bauchhaut) nekrotisch wurde. Ein anderes, durch 5 Subkutaninjektionen von je 5 ccm zehnprozentiger Gelatine vorbehandeltes Kaninchen beantwortete eine intravenöse Einspritzung von 4 ccm Pferdeserum mit schwerem Schock.

Die an dritter Stelle angeführten Versuchsergebnisse müssen jedoch als zweifellos irrtümlich bezeichnet werden. Nicht aus dem prinzipiellen Grunde, weil ein „Nicht-Antigen" nicht zu sensibilisieren oder beim sensibilisierten Tiere keine Reaktion auszulösen vermag. Die Ansichten über die Grenze zwischen Antigen und Nicht-Antigen haben sich in den letzten Jahren wesentlich geändert; es genügt, auf die Untersuchungen von Ottensooser und Strauss über die Globine, von Klopstock und Selter über die Anaphylaxie gegen chemisch definierte Substanzen (diazotiertes Atoxyl), von Tomcsik und Kurotchkin sowie R. Lancefield über die Auslösung des anaphylaktischen Schocks durch bakterielle Polysaccharide, von L. Mayer über das schockauslösende Vermögen von chinonartigen Stoffen, von Br. Bloch und Karrer über die Sensibilisierung von Menschen mit Primin (chemisch reinem, nichtproteidem Primelantigen) hinzuweisen. Daß somit von den von M. Arthus verwendeten Substanzen (Gelatine, Glykokoll, Wittepepton) zumindest zwei, nämlich die Gelatine (G. H. Wells, W. A. Starin, Landsteiner und Barron, R. L. Kahn und Mc. Neil) und das Glykokoll (durch Immunisierung mit Wittepepton konnte Landsteiner Präzipitine gewinnen) als Nicht-Antigene gelten, wäre nicht absolut entscheidend. Arthus gibt jedoch an, daß beim Kaninchen auch eine spezifische Anaphylaxie gegen Gelatine erzeugt werden kann d. h. daß ein gegen Gelatine sensibilisiertes Kaninchen auf eine intravenöse Gelatineinjektion mit Schocksymptomen, auf eine subkutane mit den Erscheinungen lokaler Anaphylaxie reagiert und mit dieser Versuchsanordnung hatten sämtliche Autoren völlig negative Resultate, nicht nur am Kaninchen, sondern auch an Hunden und an den für anaphylaktische Reaktionen optimal geeigneten Meerschweinchen (G. H. Wells, Pabis und Ragazzi, R. L. Kahn und Mc. Neil, Aronson). Die Lokalreaktionen, welche Arthus bei den mit Gelatine präparierten Kaninchen durch subkutane Erfolgsinjektionen hervorrief, zeigten übrigens nicht den Typus des nach Arthus benannten Phänomens (entzündliches, eventuell gangräneszierendes Oedem), sondern bestanden in nußgroßen, von unveränderter Haut bedeckten und von dickem, grauem Eiter erfüllten Abszessen. Wenn es aber schon unmöglich ist, mit Gelatine gegen Gelatine, mit Glykokoll gegen Glykokoll (Abderhalden und Kämpf), mit

Wittepepton gegen Wittepepton (Wells, Werbitzki, Doerr und Russ) zu sensibilisieren, müssen aktive Präparierungen mit jedem der 3 Stoffe gegen Pferdeserum, wie sie Arthus erreicht haben will, als ausgeschlossen betrachtet werden, wenn keine der 3 Substanzen mit Pferdeserumproteinen verunreinigt ist.

Schaltet man also die dritte Gruppe der Arthusschen Beobachtungen aus, so bleiben noch immer Experimente übrig, in denen der Spezifitätsmangel in der Weise zum Ausdruck kam, daß beispielsweise ein durch Pferdeserum präpariertes Kaninchen auf die Probe mit Hammelserum allgemein oder lokal reagierte. Es handelt sich hier nicht um sogenannte „Verwandtschaftsreaktionen", wie sie zwischen Pferde- und Eselserum, Ratten- und Mäuseserum, Hühner- und Enteneiereiweiß usw. bestehen, sondern um Beziehungen zwischen Proteinen, zwischen denen auf Grund ihrer Herkunft erhebliche Differenzen angenommen werden müßten. M. Arthus meint (l. c. S. 68), die Präzipitationen d. h. die Reaktionen präzipitierender Kaninchenimmunsera seien im Gegensatze zur Anaphylaxie des Kaninchens streng spezifisch, daher könne zwischen den beiden Phänomen kein Zusammenhang bestehen. Das trifft indes keineswegs zu.

Daß beim Ueberschichten eines präzipitierenden Kaninchenimmunserums mit heterologen (zur Darstellung des Präzipitins nicht benützten) Eiweißarten Trübungen auftreten können, wurde wiederholt festgestellt, seit man die Präzipitinreaktion in größerem Umfange für die Zwecke der biologischen Eiweißdifferenzierung zu verwenden begann; Uhlenhuth und Weidanz zitieren in ihrem bekannten Artikel im Handb. d. Techn. u. Methodik d. Immunitätsf. (II. Band. 1909. S. 752) die einschlägigen Arbeiten von Kister und Wolff, Strube, Kratter, Uhlenhuth und Beumer. Uhlenhuth nannte solche Flockungsreaktionen „heterologe Trübungen". 1909 teilten Doerr und Russ mit, daß sie durch Immunisierung eines Kaninchens mit Hammelblut und Hammelserum ein Präzipitin gewinnen konnten, welches nicht nur mit Hammelserum und Ziegenserum, sondern auch mit Rinder-, Schweine-, Menschen- und Pferdeserum Niederschläge gab. Mit 1,0 ccm dieses Präzipitins passiv präparierte (intraperitoneal vorbehandelte) Meerschweinchen reagierten 24 Std. später auf die intravenöse Probe mit sämtlichen aufgezählten Serumarten und zwar belief sich die minimale Schockdosis, welche noch deutliche anaphylaktische Symptome auslöste:

für	Hammelserum	auf	0,006 ccm
„	Ziegenserum	„	0,004 „
„	Rinderserum	„	0,01 „
„	Schweineserum	„	0,2 „
„	Menschenserum	„	0,6 „
„	Pferdeserum	„	2,0 „

ganz entsprechdnd der abnehmenden Reaktionsfähigkeit der Sera im Präzipitationsversuche in vitro. Es war nicht die Ring-, sondern die Mischprobe benützt worden und bei dieser gab 0,1 ccm des Antihammelserums Flockung mit

1	ccm	20 000fach	verdünnten	Hammel- oder Ziegenserums,
1	„	12 000 „	„	Rinderserums,
1	„	2000 „	„	Schweineserums,
1	„	100 „	„	Menschen- oder Pferdeserums.

Aus diesem Versuche, der Arthus entgangen sein dürfte, ergibt sich überdies, daß die Behauptung, die Anaphylaxie des Meerschweinchens sei spezifisch, jene des Kaninchens nicht, jedenfalls unrichtig formuliert ist. Die Spezifität der Anaphylaxie hängt nicht von der reagierenden Tierspezies, sondern vom reagierenden Antikörper ab und durch die passive Anordnung des anaphylaktischen Experimentes kann man der Anaphylaxie des Meerschweinchens eine Spezifität bzw. Aspezifität verleihen, die mit dem Meerschweinchen nichts

zu tun hat, sondern im Kaninchenorganismus entstanden ist. Man könnte somit nur die aktiven Anaphylaxien der verschiedenen Tierspezies hinsichtlich ihrer Spezifitätsbreite untereinander vergleichen oder anders ausgedrückt, die Abhängigkeit der Antikörperspezifität von der Art des antikörperproduzierenden Tieres untersuchen. Systematische Prüfungen wurden in dieser Richtung nicht angestellt; die zahlreichen, in der immunologischen Literatur zerstreuten Angaben lassen sich jedoch nicht unter einheitliche Gesichtspunkte ordnen. Wichtig ist aber die Tatsache, daß auch auf dem Gebiete der aktiven Anaphylaxie kein prinzipieller Unterschied zwischen Kaninchen und Meerschweinchen existiert. R. Weil hat bereits 1913 anläßlich seiner Experimente über „Antisensibilisierung" konstatiert, daß Meerschweinchen nach einmaliger subkutaner Präparierung mit 0,01 ccm Hammelserum oder menschlicher Aszitesflüssigkeit aktiv anaphylaktisch gegen Kaninchenserum werden. Weils Versuche waren gering an Zahl und mit mehrfachen Widersprüchen behaftet (vgl. die Kritik von Doerr, Weichardts Ergebn. Bd. 1. 1914. S. 273); aber Doerr und Bleyer zeigten, daß mit 0,1 ccm Pferdeserum subkutan sensibilisierte Meerschweinchen auf die intravenöse Probe mit größeren (für normale Meerschweinchen jedoch unschädlichen) Dosen Kaninchenserum mit schweren, ja akut letalem Schock reagieren. Schließlich seien noch die Angaben von Dale zitiert, denen zufolge der Uterus von Meerschweinchen, welche man mit großen Quantitäten Pferdeserum in kurzen Intervallen präpariert hat, nicht nur auf den Kontakt mit Pferdeserum, sondern auch auf die Berührung mit Hammelserum mit einer typischen Kontraktion antwortet, und einige eigene Erfahrungen, die in folgender Uebersicht kurz zusammengestellt sind:

	Sensibilisierung durch subkutane Injektion von	Intervall	Intravenöse Probe mit	Resultat
Meerschw. 200	0,02 ccm Pferdes.	21 Tage	2,0 ccm Rinders.	† 5 Min., typische, unkompl. Lungenblähung
„ 201	0,02 „ „	21 „	1,0 „ „	leichte Symptome
„ 202	Kontrolle	—	2,0 „ „	keine Erscheinungen
„ 205	0,2 ccm Pferdes.	21 Tage	2,0 „ Kaninchens.	schwerer Schock, fällt um, erholt sich später und überlebt
„ 206	Kontrolle	—	2,0 „ „	keine Erscheinungen
„ 208	0,2 ccm Pferdes.	21 Tage	2,0 „ Rinders.	† 5 Min., typischer Befund
„ 209	Kontrolle	—	2,0 „ „	keine Erscheinungen
„ 211	0,2 ccm Hundes.	21 Tage	2,0 „ Pferdes.	schwerer Schock, fällt um, erholt sich nach 10 Min., bleibt aber dyspnoisch
„ 212	Kontrolle	—	3,0 „ „	keine Erscheinung

Es sei bemerkt, daß nicht alle derartigen Kombinationen positive Resultate gaben. So reagierten z. B. mit 0,2 ccm Hundeserum subkutan sensibilisierte Meerschweinchen nach 21 Tagen nicht auf die Probe mit 2,0 ccm Schweine-, Menschen- oder Hammelserum und 0,2 ccm Hammelserum präparierte nicht gegen 2,0 ccm Pferdeserum. Mit dem Eiweißgehalt der verwendeten Sera hatten diese Differenzen nichts zu tun. In technischer Beziehung wäre hervorzuheben, daß für die intravenösen Erfolgsinjektionen nur lange Zeit hindurch abgelagerte Sera benutzt wurden, wodurch die primäre Toxizität weitgehend ausgeschaltet war. Gegen eine Verwechslung des schockauslösenden Vermögens mit primärer Serumtoxizität schützten übrigens die entsprechenden Kontrollversuche.

Die Arbeiten über aspezifische Präzipitine sind nach zehnjähriger Pause (seit 1919) wieder von Friedberger (und seinen Mitarbeitern Collier, Jarre, G. Meißner, Scimone, Lasnitzki, Putter, Torii), von Neumarck, v. Gutfeld und Neumarck, Manteufel und Beger, Reeser, Yu aufgenommen worden. Eine ausführliche Würdigung der in diesen Publikationen enthaltenen Angaben wird an anderer Stelle erfolgen; hier sei nur kurz auf einige, für das Thema wichtige Punkte hingewiesen. Die Beobachtungen früherer Autoren, daß sich die Spezifitätsbreite präzipitierender Immunsera nicht nur auf das homologe Antigen und auf Proteine verwandter Provenienz, sondern auch auf Eiweißkörper erstreckt, welche ihrer Herkunft nach keine „phylogenetische Beziehung" zum homologen Antigen aufweisen, wurden bestätigt. Die heterologen Reaktionen zeigten zuweilen dieselbe Stärke (denselben Titer) und die nämliche Reaktionsgeschwindigkeit wie die Flockungen mit dem homologen Antigen; ja es konnte (nach Reeser) der Titer für das homologe Antigen niedriger sein als für eine ganze Reihe heterologer. Friedberger schlug vor, Präzipitine von solcher Reaktionsbreite als „monogenpolyerg" zu bezeichnen, wodurch offenbar ausgedrückt sein soll, daß sie durch die Immunisierung mit einem einzigen Antigen gewonnen wurde; die von Friedberger und seinen Mitarbeitern als Antigene verwendeten Blutsera sind aber bekanntlich komplexer Natur d. h. Gemische mehrerer chemisch und immunologisch differenter Antigene. Ob Präzipitine, die durch ein einziges (einheitliches) Antigen erzeugt werden, auch so große Aspezifität zeigen wie die mit Serum, Hühnereiereiweiß, Milch usw. dargestellten, wäre erst genauer zu prüfen. In den von Friedberger und seinen Mitarbeitern analysierten Fällen war die Aspezifität jedenfalls ganz beträchtlich. Von den meisten Experimentatoren wird als sicher angenommen, daß zwischen den Serumproteinen von Säugetieren und von Vögeln eine absolute Spezifitätsdifferenz besteht (vgl. die Arbeiten von Landsteiner über die Azoproteine). Bei Friedberger und Meißner und bei G. Meißner ist aber auch diese (in den Befunden von Friedberger und Jarre noch gut markierte) Grenze völlig verwischt, indem z. B. Antimenschensera oder Antipferdesera vom Kaninchen noch mit 1000fach verdünntem Hühnerserum die Ueberschichtungsprobe gaben oder indem ein Antihühnerserum vom Kaninchen mit 20000fach verdünntem Rinderserum einen Trübungsring lieferte. Ob bei diesen außerordentlich starken Flockungsreaktionen mit heterologen Antigenen besondere Faktoren eine Rolle spielen, wie Landsteiner und van der Scheer vermuten, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Friedberger selbst unterscheidet drei Formen der Präzipitation: 1) die isogenetische (mit dem homologen Antigen); 2) die Verwandtschaftsreaktion (mit einem Antigen, das Kraft seiner Herkunft von einer im natürlichen System nahestehenden Tierart mit dem homologen verwandt ist) und 3) die heterogenetische (mit Antigenen, für welche die sub 2) präzisierte Beziehung zum homologen Antigen nicht besteht bzw. nicht anzunehmen ist). In dem oben zitierten Versuch von Doerr und Russ wäre also die Flockung von Antihammelserum durch Hammelserum eine isogenetische, die Flockungen durch Ziegen- und Rinderserum Verwandtschafts-, und die durch Schweine-, Menschen- oder Pferdeserum hervorgerufenen heterogenetische Präzipitationen. Isogenetische und Verwandtschaftsreaktionen besitzen nach Friedberger und seinen Mitarbeitern den gleichen Mechanismus; die heterogenetischen sollen dagegen eine ganz ausgesprochene Sonderstellung einnehmen, welche in der eigenartigen Beschaffenheit der Präzipitate (Friedberger und Meißner, Friedberger und Lasnitzki), im fehlenden Komplementbindungsvermögen (Friedberger und Meißner) und drittens darin zum Ausdruck kommt, daß der Ablauf solcher Reaktionen in vivo keine anaphylaktischen Erscheinungen auslöst (Friedberger und Scimone, Friedberger und Torii).

Friedberger und Scimone sensibilisierten Meerschweinchen passiv mit 1,0 ccm eines Antihundeserums vom Kaninchen, welches mit Hunde-, aber auch mit Katzenserum (und zwar mit beiden noch in 20000facher Verdünnung) ausflockte. Die Meerschweinchen waren aber nur gegen Hundeserum, nicht aber gegen das heterologe Katzenserum anaphylaktisch. Ueber einen zweiten ähnlichen, aber nicht beweisenden Versuch berichten Friedberger und Torii. Verwendet wurde hier ein Antirinderserum vom Kaninchen, das nicht nur mit Rinderserum (1 : 20000), sondern auch mit Katzen- und Menschenserum (1 : 1000) flockte; zwei mit je 1,5 ccm dieses Serums intraperitoneal vorbehandelte Meerschweinchen reagierten auf die intravenöse Probe mit 1,0 ccm Menschen- bzw. Katzenserum mit Temperatursenkung, bekamen aber „keine Krämpfe". Ferner stellten Friedberger und Torii an zwei Kaninchen, deren Serum mit Hundeserum „isogenetisch", mit Katzenserum „heterogenetisch" präzipitierte, die Intrakutanreaktion an; mit Hundeserum gab sie ein hochpositives, mit Katzenserum bei einem Kaninchen ein negatives, beim zweiten ein schwachpositives Resultat. Experimentell ist somit die Behauptung, daß „heterogenetische" Reaktionen im Sinne von Friedberger bei der passiven Anaphylaxie des Meerschweinchens und bei der aktiven des Kaninchens nicht beobachtet werden, nicht zureichend begründet. Sie steht ferner im Widerspruch mit den Versuchsergebnissen von Doerr und Russ, mit den Angaben von Arthus und mit der von R. Weil, Dale, Doerr und Bleyer sowie von mir bestätigten Tatsache, daß Meerschweinchen, die mit einem Antigen aktiv sensibilisiert werden, nicht nur auf dieses und seine „biologischen Verwandten", sondern auch auf Proteine von entfernter Provenienz reagieren. Allerdings muß festgestellt werden, daß ein derartiges Uebergreifen, wie es von Friedberger und seinen Mitarbeitern sowie von Reeser für die präzipitierenden Immunsera mancher Kaninchen beschrieben wurde, bei der Anaphylaxie nur von wenigen Autoren (M. Arthus, Lesné und Dreyfus, Coppolino, zit. nach Arthus, P. Fabry) verzeichnet werden konnte und daß diese (durchwegs die aktive Kaninchenanaphylaxie betreffenden) Befunde nicht unangefochten geblieben sind (Golowanoff). Der Versuch von Friedberger und Scimone, welcher lehrt, daß sich gerade die exzessiven Aspezifitäten mancher Präzipitine im passiv anaphylaktischen Versuch nicht reproduzieren lassen, gewinnt in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung.

Gegen die Klassifizierung heterologer Antigene in „verwandte" und „nichtverwandte" lassen sich mehrfache schwerwiegende Einwände erheben. Weiß man doch, daß in einem und demselben Organismus, selbst wenn er nur aus einer einzigen Zelle besteht, verschiedene Antigene vorhanden sind und daß andererseits identische Antigene bei sehr verschiedenen Arten gefunden werden (s. G. H. Wells, The chemical aspects of immunology). Für die Frage der „übergreifenden Reaktionen" muß daher jedenfalls eine gemeinsame, vom biologischen Verwandtschaftsgrad der Antigene unabhängige Lösung gesucht werden.

Bisher hat man die Ursache der übergreifenden Reaktionen in Aehnlichkeiten der chemischen Struktur der Antigene gesucht. Da die Spezifität ausschließlich oder fast ausschließlich vom molekularen Aufbau der Stoffe abhängt (eine rein physikalische oder Zustandsspezifität spielt — wenn sie überhaupt existiert — sicher nur eine ganz untergeordnete Rolle), muß man folgerichtig auch die Abweichungen von der strengen Spezifität dem gleichen Prinzip unterstellen und ist auf diesem Wege tatsächlich zu wertvollen Einsichten gelangt. Es sei namentlich auf einen, für das erörterte Thema wichtigen Versuch von K. Landsteiner und van der Scheer verwiesen.

Landsteiner und van der Scheer immunisierten ein Kaninchen mit diazotierter m-Aminobenzolsulfosäure (gekuppelt an Pferdeserum). Das gewonnene Serum (Präzipitin) gab Flockungen mit m-Aminobenzolsulfsäure (gekuppelt an Hühnerserum), reagierte aber auch in schwächerem Grade mit p-Chlor-o-aminobenzolsulfosäure (gekuppelt an Hühnerserum). Durch Absättigung des Präzipitins mit dem homologen Antigen büßte das erstere die Reaktionsfähigkeit für homologes **und** heterologes Antigen ein; nach der Absättigung mit heterologem Antigen war nur die Reaktionsfähigkeit mit diesem annulliert, während mit homologem Antigen noch immer starke Niederschlagsbildung erzielt wurde. Genau dasselbe Verhalten beobachtet man bei den natürlichen Antigenen, den nativen Proteinen, und nimmt an, daß im immunisierten Kaninchen zwei Arten von Antikörper gebildet werden, von denen der eine mit Gruppen reagiert, welche dem homologen und dem heterologen Antigen gemeinsam sind, während der andere scharf auf eine nur im homologen Antigen vorkommende Atomgruppierung eingestellt ist. Diese Annahme ist aber in dem von Landsteiner und van der Scheer untersuchten Fall, in welchem die chemische Konstitution der die Spe-

zifität allein bedingenden Atomgruppen genau bekannt ist, unmöglich; hier wie auch in anderen, von Landsteiner und seinen Mitarbeiter analysierten Beispielen von Chemospezifität sieht man sich daher zu der Vorstellung genötigt, daß ein einziger Antikörper mit zwei (oder mehr) chemisch ähnlichen Gruppen zu reagieren vermag, und muß weiter zugeben, daß diese Aussage auch dort Gültigkeit haben dürfte, wo wir den chemischen Bau des Spezifitätsträgers (nach dem von Doerr gebrauchten Ausdruck: der immunochemischen Determinanten des Moleküls) nicht kennen wie bei den genuinen Eiweißkörpern. Daß indes diesem Analogieschluß eine gewisse Unsicherheit anhaftet, läßt sich nicht in Abrede stellen.

So ergebnisreich aber die Erforschung der Beziehungen zwischen chemischer Antigenstruktur und immunologischer Spezifität bisher war und — mit dem fortschreitendem Ausbau der Eiweißchemie — in Hinkunft werden wird, muß sie doch an einer natürlichen Grenze Halt machen; die Spezifität des Antikörpers, an welcher ja die Spezifität des Antigens erst meßbar und bestimmbar wird, steht noch unter dem Einfluß einer zweiten Schaar von Faktoren, welche im antikörperproduzierenden Organismus liegen. Diese, allseits anerkannten, aber nicht systematisch geprüften und über dem Interesse am Antigen vernachlässigten Einflusse genauer zu fassen und zu untersuchen, war der ursprüngliche Arbeitsplan, wobei als Ausgangspunkte die bereits bekannten einschlägigen Phänomene bzw. die Angaben der Autoren, welche sich mit dieser Seite des Spezifitätsproblems befaßt haben, dienen sollten. So existieren zahlreiche Beobachtungen, aus denen hervorgeht, daß die Spezifität der durch ein bestimmtes Antigen erzeugten antikörperhaltigen Sera von der für die Serumgewinnung verwendeten Tierart, innerhalb derselben Tierspezies von der Individualität (vgl. hierzu insbesondere die Arbeit von G. Meißner „Ueber die Häufigkeit des Vorkommens heterogenetischer Präzipitine") und bei einem und demselben Tiere vom Immunisierungsmodus bzw. von der Phase der Immunisierung abhängt. Für die größere oder geringere Spezifität der Antikörper könnten ferner die Schicksale der Antigene im Organismus maßgebend sein, über welche uns die letzten Jahre manche bedeutsame Aufklärung brachten.

Aus äußeren Gründen muß hier ein kleiner Teil der nicht abgeschlossenen Untersuchungen veröffentlicht werden, der nur eine Detailfrage des ganzen Komplexes betrifft und an eine Mitteilung von P. Fabry anknüpft. Fabry injizierte Kaninchen in 6tägigen Intervallen subkutan mit Pferde-, Hammel-, Menschen-, Hunde-, Schweine- und Hühnerserum oder mit Hühnereieiweiß, derart, daß für jede Injektion eine andere der genannten Substanzen benutzt wurde. Nach der 4. bis 5. Einspritzung sollen sich die Arthusschen Lokalphänomene eingestellt haben. Wurde nach einer Serie präparierender Subkutaninjektionen eine intravenöse Einspritzung mit einer noch nicht verwendeten Eiweißart ausgeführt, so reagierten die Kaninchen mit schwerem, ja letalem Schock. Die Reihenfolge bzw. die Auswahl der Antigene war für den Erfolg irrelevant. Die Versuchsanordnung von Fabry unterscheidet sich grundsätzlich von dem Vorgang bei Arthus. Arthus präparierte seine Kaninchen mehrmals mit einem und demselben Antigen, bevor sie auf ein heterologes reagierten, und Lesné und Dreyfus geben ausdrücklich an, daß sich die Verbreiterung der Spezifität erst nach wiederholter Antigenzufuhr einstellt, daß also die iterative Einwirkung eines identischen Antigens im Sinne des Gesetzes von Magnus notwendig ist. G. Meißner, welche das Verhalten der Präzipitine bei Kaninchen im Laufe einer mehrphasigen Immunisierung untersuchte, fand nach einer einzigen intravenösen Injektion von 1,0 ccm Rinderserum nur schwache Präzipitine für das homologe Antigen, nach einer 2. Injektion stieg der Titer für das homologe Antigen an, während heterologe Antigene erst in starker Konzentration flockten und erst nach einer 3. Injektion hob sich auch der Titer für heterologes Antigen zu ansehnlicher Höhe. Bei Fabry dagegen handelt es sich um einen durch multiple Präparierung hervorgerufenen

Spezifitätsverlust, wie H. Kämmerer das erzielte Resultat richtig charakterisiert.

Bei den angestellten Nachprüfungen, für welche sicher sterile Sera und gesunde (an keiner Stallseuche leidende und vorher zu keinem Versuche benutzte) Kaninchen verwendet wurden, konnten jedoch die Angaben von Fabry, soweit sie sich auf die Lokalreaktionen beziehen, nicht bestätigt werden. Folgende Protokolle mögen als Beleg dienen:

Kaninchen S_1:

1. 8.	1,0	ccm	Pferdeserum	subkutan,	keine Reaktion
6. 8.	1,0	„	Hammelserum	„	„ „
11. 8.	1,0	„	Hundeserum	„	„ „
16. 8.	1,0	„	Rinderserum	„	„ „
21. 8.	1,0	„	Schweineserum	„	„ „
26. 8.	1,0	„	Menschenserum	„	„ „

Kaninchen S_2:

1. 8.	1,0	ccm	Pferdeserum	subkutan,	keine Reaktion
6. 8.	1,0	„	Hammelserum	„	„ „
11. 8.	1,0	„	Hundeserum	„	„ „
16. 8.	1,0	„	Rinderserum	„	„ „
21. 8.	1,0	„	Kaninchenserum	„	„ „
26. 8.	1,0	„	Hühnerserum	„	„ „

Kaninchen U_2:

15. 10.	2.0	ccm	Pferdeserum	keine Reaktion
21. 10.	2,0	„	Rinderserum	„ „
27. 10.	2,0	„	Hundeserum	„ „
2. 11.	2,0	„	Schweineserum	„ „
8. 11.	2,0	„	Hühnerserum	„ „
14. 11.	1,0	„	Hühnereiereiweiß	„ „
20. 11.	2,0	„	Meerschweinchenserum	„ „

Ferner haben wir 2 Kaninchen zunächst mit Pferdeserum, dann mit einer Reihe stets wechselnder heterologer Antigene und schließlich nach Ablauf eines Monates nochmals mit Pferdeserum subkutan injiziert. Die zwischengeschalteten heterologen Injektionen hatten aber nicht die geringste verstärkende Wirkung; die zweite Pferdeseruminjektion rief ebensowenig eine Lokalreaktion hervor wie bei den Kontrollkaninchen U_5 und U_6, welche nur die beiden Pferdeseruminjektionen (im gleichen Zeitabstand) erhalten hatten:

Kaninchen U_3 und U_4:

15. 10.	2	ccm	Pferdeserum	keine Reaktion
21. 10.	2	„	Rinderserum	„ „
27. 10.	2	„	Hundeserum	„ „
2. 11.	2	„	Schweineserum	„ „
8. 11.	2	„	Hühnerserum	„ „
14. 11.	2	„	Pferdeserum	„ „

Kaninchen U_5 und U_6:

15. 10.	2	ccm	Pferdeserum	keine Reaktion
14. 11.	2	„	„	„ „

Daß aber die Schuld am negativen Erfolg nicht etwa das Pferdeserum traf, zeigten die mit derselben Serumprobe angestellten Versuche, in welchen stets nur dieses Antigen subkutan injiziert wurde:

Kaninchen U_7:

6. 11.	2	ccm	Pferdeserum	subkutan, keine Reaktion
12. 11.	2	„	„	„ „ „
18. 11.	2	„	„	„ „ „
24. 11.	2	„	„	„ derbes Infiltrat, nach 4 Tagen kleinhandtellergroße Nekrose.

Die Befunde von Fabry dürften somit auf irgendwelchen Feherquellen beruhen (Sterilitätsfehler, Verwendung infizierter Kaninchen).

Am Meerschweinchen konnten wir jedoch selbst Resultate erzielen, die immerhin für die Möglichkeit einer nicht im Antigen, sondern nur im Antikörper begründeten Aspezifität geringeren Grades sprachen.

Es wurden drei Gruppen von 250 g schweren Meerschweinchen subkutan sensibilisiert und zwar die erste durch 0,2 ccm Pferdeserum, die zweite durch 0,2 ccm Hammelserum, die dritte durch 0,2 ccm Hundeserum. Nach einem Intervall von genau 21 Tagen wurde die letale Schockdosis für das homologe Serum, und außerdem die Empfindlichkeit gegen zwei weitere Sera (Schweine- und Menschenserum) bestimmt (durch Injektion fallender Dosen in die linke Vena jugularis). Sämtliche Sera waren lange abgelagert und primär in den injizierten Quanten — wie die Kontrolltiere zeigen — atoxisch; eine Ausnahme machte nur das Hundeserum, das in Mengen von 2,0—1,0 ccm bei normalen Meerschweinchen vorübergehende Schocksymptome hervorrief und erst in Dosen unter 1,0 ccm unschädlich war, ein Umstand, der aber gerade bei diesem Serum nicht in Betracht kam. Das Injektionsvolum betrug stets 2,0 ccm, das Injektionstempo war mäßig und in allen Einzelversuchen das gleiche. Die Resultate sind aus folgenden Tabellen ohne weiteres ersichtlich.

I. Meerschweinchen, sensibilisiert durch 0,2 ccm Pferdeserum subkutan:

Reinjiziert mit	0,08	ccm	Pferdeserum i.v.	† 11 Minuten
„ „	0,06	„	„ „	† 6 Minuten
„ „	0,04	„	„ „	mittelschwerer Schock, fällt um, erholt sich nach längerer Zeit
„ „	0,02	„	„ „	wie das vorige
„ „	0,01	„	„ „	protrahierter leichter Schock
„ „	2,0	„	Schweineserum i.v.	leichter Schock, erholt sich nach 2 Min., dann θ
„ „	2,0	„	Menschenserum i.v.	keine Erscheinungen
„ „	1,0	„	„ „	„ „
Kontrollen (normale Tiere)	2,0	„	Pferdeserum	„ „
	2,0	„	Schweineserum	„ „
	1,0	„	„	„ „
	2,0	„	„	„ „

II. Meerschweinchen, sensibilisiert durch 0,2 ccm Hammelblut subkutan:

Reinjiziert mit	0,04	ccm	Hammelserum i.v.	† 5 Minuten
„ „	0,02	„	„ „	† 4 „
„ „	0,01	„	„ „	somnolent, sonst Null, überlebt
„ „	2,0	„	Schweineserum i.v.	Dyspnoë, sonst θ
„ „	1,0	„	„ „	„ „ „
„ „	2,0	„	Menschenserum i.v.	keine Erscheinungen
„ „	1,0	„	„ „	„ „

III. Meerschweinchen, sensibilisiert mit 0,2 ccm Hundeserum subkutan:

Reinjiziert mit	0,2	ccm	Hundeserum i.v.	† 4 Minuten
„ „	0,1	„	„ „	stärkste Dyspnoë, überlebt
„ „	0,05	„	„ „	Juckreiz, Dyspnoë, Jaktationen
„ „	0,02	„	„ „	„ „ „
„ „	0,01	„	„ „	keine Erscheinungen
„ „	2,0	„	Schweineserum i.v.	„ „
„ „	2,0	„	Menschenserum i.v.	„ „

In keiner der 3 Gruppen war somit unter den gewählten Bedingungen eine Anaphylaxie gegen Menschenserum zustande gekommen; gegen Schweineserum erwiesen sich die mit Hundeserum präparierten Meerschweinchen als refraktär, die mit Pferdeserum und vielleicht auch die mit Hammelserum vorbehandelten Tiere zeigten gegenüber normalen Kontrollen eine zweifellos nur unbedeutende Erhöhung der Reaktivität.

Gleichzeitig mit den 3 angeführten Gruppen wurde eine vierte eingestellt; die Tiere dieser Gruppe erhielten am 1. Tage 0,2 ccm Pferdeserum, am 6. Tage 0,2 ccm Hammelserum, am 11. Tage 0,2 ccm Hundeserum. Am 21. Tage nach der ersten sensibilisierenden Injektion mit Pferdeserum wurden die intravenösen Erfolgsinjektionen vorgenommen; eine Verstärkung

der heterologen Reaktionen durch eine Verlängerung der Inkubationsperiode war somit ausgeschlossen und die Verkürzung der Inkubation (für Hammel- und Hundeserum) konnte diesen Effekt ohnehin nicht haben. Die Serumproben waren hier wie in den ersten 3 Gruppen immer die gleichen; wenn einfach von „Pferdeserum" gesprochen wird, ist also eine bestimmte Probe Pferdeserum gemeint.

Reinjiziert mit	1,0	ccm	Schweineserum	† 4 Minuten
„ „	1,0	„	„	† 4 „
„ „	0,5	„	„	bronchospastische Symptome, protrahierter Schock, † nach 1 Std.
„ „	0,5	„	„	wie das vorige, überlebt jedoch
„ „	2,0	„	Menschenserum	schwerste Symptome, fällt um, längere Zeit agonal, erholt sich nach 2 Std. und überlebt
„ „	1,0	„	„	fällt nach 5 Min. um, protrahierter Schock, erholt sich nach ca. 30 Min. und überlebt.
„ „	1,0	„	„	Schwere Symptome, fällt um, erholt sich und überlebt.

Durch multiple Präparierung war somit eine gesteigerte Reaktivität gegen Antigene erzielt worden, die in der Wirkungsweise jedes einzelnen der zur Sensibilisierung benützten Proteine nicht präformiert war. Es ist daher gerechtfertigt, die Verbreiterung der Spezifität als Leistung des antikörperproduzierenden Organismus aufzufassen; doch bedürfen die Versuche eines weiteren Ausbaues, bevor über das Verhältnis von Antigenreiz und dem in der Beschaffenheit des Antikörpers zum Ausdruck kommenden Reizerfolg eine bestimmtere Aussage gemacht werden kann.

Zusammenfassung.

1) Durch einmalige subkutane Sensibilisierung werden Meerschweinchen auch gegen Antigene anaphylaktisch, welche zu dem homologen nicht in „biologischer Verwandtschaft" stehen. — 2) Durch mehrmalige aufeinanderfolgende Präparierungen mit stets gewechselten Antigenen entwickeln sich neue Aspezifitäten, welche sich durch die einzelnen Sensibilisierungsantigene unter sonst gleichen Bedingungen nicht erzielen lassen. — 3) Dagegen ist es nicht gelungen, durch aufeinanderfolgende, in mehrtägigen Intervallen ausgeführte Subkutaninjektionen stets gewechselter Proteine schließlich das Arthussche Phänomen hervorzurufen (P. Fabry).

Literatur.

Arthus, M., Arch. intern. de physiol. T. 7. 1909. p. 515. — Otto u. Cronheim, Ztschr. f. Hyg. Bd. 105. 1926. S. 181. — Schilling u. Hackenthal, Ebenda. Bd. 104. 1925. S. 619. — Ottensooser u. Strauss, Biochem. Ztschr. Bd. 193. 1928. S. 426. — Klopstock u. Selter, Klin. Wochenschr. 1927. — Tomceik u. Kurotchkin, Proc. of the Soc. f. exp. Biol. Vol. 24. 1927. S. 810. — Lancefield, Journ. of exp. Med. Vol. 47. 1928. p. 843. — Mayer, L., Klin. Wochenschr. 1928. Jg. 7. S. 1958. — Bloch u. Karrer, Beibl. z. Vierteljahrsschr. d. Naturf. Ges. in Zürich. Jg. 72. 1927. Nr. 13. — Doerr u. Russ, Ztschr. f. Immunitätsf. Bd. 3. 1909. S. 181. — Doerr u. Bleyer, Ztschr. f. Hyg. Bd. 106. 1926. S. 371. — Friedberger u. Collier, Ztschr. f. Immunitätsf. Bd. 28. 1919. S. 237. — Friedberger u. Jarre, Ebenda. Bd. 30. 1920. S. 351. — Friedberger u. Meißner, G., Ebenda. Bd. 36. 1923. S. 234. — Friedberger u. Scimone, Ebenda. Bd. 36. 1923. S. 386. — Friedberger u. Putter, Ebenda. Bd. 38. 1924. S. 356. — Friedberger u. Torii, Ebenda. Bd. 38. 1924. S. 256. — Friedberger u. Lasnitzki, Klin. Wochenschr. 1922. — Meißner, G., Ztschr. f. Immunitätsf. Bd. 36. 1923. S. 272. — Fabry, P., Compt. rend. Soc. Biol. T. 92. 1925. p. 467. — Landsteiner u. van der Scheer, Journ. of exp. Med. Vol. 40. 1924. p. 91. — Yu, J., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 90. 1923. S. 381. — Golovanoff, M., Compt. rend. Soc. Biol. T. 88. 1923. p. 1269.